

Aus der wissenschaftlichen Einrichtung Radiologie, Nuklear-
medizin und physikalische Therapie (WE 10)
der Freien Universität Berlin, Klinikum Steglitz
Direktor: Prof. Dr. Ernst

Der Einfluß von Metenolonönanthat auf
die Kalzium-Ganzkörperretention und
die Kalzium-Organverteilung normaler
und kalziumarm ernährter Ratten
Messungen mit ^{47}Ca

Inaugural - Dissertation

zur Erlangung der medizinischen Doktorwürde
an den Medizinischen Fachbereichen
der Freien Universität Berlin

vorgelegt von
Manfred Patz
aus Berlin

1976

Abhandlung über die Wirkung der Kalksalze
auf die Kalksalze des Körpers (1871)
von Dr. med. Dr. phil. Dr. phil. Dr. phil.
Dr. phil. Dr. phil. Dr. phil. Dr. phil.
Dr. phil. Dr. phil. Dr. phil. Dr. phil.



Der Einfluß von Metabolismen auf
die Kalksalze des Körpers und
die Kalksalze des Körpers

Digitized by the Internet Archive
in 2026

Verlag von Dr. phil. Dr. phil.
Dr. phil. Dr. phil. Dr. phil. Dr. phil.
Dr. phil. Dr. phil. Dr. phil. Dr. phil.

Aus der wissenschaftlichen Einrichtung Radiologie, Nuklear-
medizin und physikalische Therapie (WE 10)
der Freien Universität Berlin, Klinikum Steglitz
Direktor: Prof. Dr. Ernst

Der Einfluß von Metenolonönanthat auf
die Kalzium-Ganzkörperretention und
die Kalzium-Organverteilung normaler
und kalziumarm ernährter Ratten
Messungen mit ^{47}Ca Calcium

Inaugural - Dissertation

zur Erlangung der medizinischen Doktorwürde
an den Medizinischen Fachbereichen
der Freien Universität Berlin

vorgelegt von
Manfred Patz
aus Berlin

Referent: Prof. Dr. Koeppe

Korreferent: Prof. Dr. Borner

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fachbereiche
der Freien Universität Berlin.

Promotionsdatum: 10.5.1976



I N H A L T

	<u>Seite</u>
1. Einleitung	1
2. Material und Methodik	3
2.1 Material	3
2.1.1 Ratten	3
2.1.2 Anabolikum und Lösungsmittel	3
2.1.3 ^{47}Ca	3
2.2 Methodik	5
2.2.1 Messung der Ca-Konzentration im Serum	5
2.2.2 Messung der Phosphatkonzentration im Serum	5
2.2.3 Messung der ^{47}Ca -Aktivität	5
2.2.4 Erzeugung der Osteoporose	5
2.2.5 Versuchsanordnung	7
2.2.6 Zeitpunkt der Messung der Kalzium- und Phosphatkonzentration im Serum	8
2.2.7 Röntgenkontrolle	8
2.2.8 Zur mathematischen Auswertung der Versuche	8
3. Ergebnisse	14
3.1 Serumkonzentrationen von Kalzium und Phosphat	14
3.2 Röntgenaufnahmen	14
3.3 Gewichtszunahme	14
3.4 Ganzkörperretention von ^{47}Ca	17
3.5 Ergebnisse der Organmessungen	24
3.5.1 Knochen	24
3.5.2 Andere Organe	27
4. Diskussion	30
5. Zusammenfassung	36
6. Literatur	37

1. Einleitung

Die pathogenetischen Faktoren, die einer Osteoporose zugrunde liegen können, sind so zahlreich, daß schon die Definition des Begriffs "Osteoporose" große Schwierigkeiten bereitet.

Faßt man vereinfachend die Befunde und die Definitionsversuche zusammen, so kann gesagt werden, daß bei der Osteoporose der Knochenabbau den Knochenanbau überwiegt (Uehlinger, 1973). Dies führt zu einem Mangel an Knochenmasse pro Knochenvolumen, der auch als Osteopenie (Bauer, 1961) bezeichnet wurde.

Es werden primäre und sekundäre Osteoporosen unterschieden. Zu der primären Form gehört die Altersosteoporose mit der speziellen Form der postmenopausischen Osteoporose (Davis, 1970), (Young, 1969); zu den sekundären Formen gehören die Osteoporosen bei Morbus Cushing (Courvoisier, 1970), Hyperparathyreoidismus (Hossain, 1970; Courvoisier, 1970), ferner bei Akromegalie, Malabsorption (Verniory, 1969), Leberzirrhose und bei körperlicher Inaktivität (Jesserer, 1974).

Entsprechend den unterschiedlichen Entstehungsmechanismen wurden auch verschiedene Substanzen zur Therapie vorgeschlagen. Insbesondere finden Kalzium (Jowsey, 1969, 1972; Pak, 1969), Fluoride (Franke, 1973), ferner Östrogene, Kalzitinin, anorganisches Phosphat, Wachstumshormon, anabole Steroide (Chlud, 1974; Hollo, 1971) und Diphosphonate (Cabanela, 1971) Anwendung.

Der Nutzen einer Osteoporosebehandlung mit Östrogenen sowie Androgenen und anderen anabol wirkenden Steroiden wird sehr unterschiedlich beurteilt. Davis (1970) beschrieb die Anwendung eines Östrogens (Diäthylstilböstrol) bei Frauen in der Menopause; er fand anhand von Knochendichtemessungen einen osteoporoseverhütenden bzw. -aufhaltenden Effekt. Riggs (1969, 1972) fand nach Östrogen- (Premarin) bzw. Androgenbehandlung (Oxandrolone, "Anavar") mikroradiographisch eine verminderte Knochenresorption, während die Knochenbildung unbeeinflusst blieb. Rogers (1969) teilte ebenfalls mit, daß Östrogene bei Frauen in der Menopause

die Knochenresorption verhindern und wies darauf hin, daß ein zusätzlicher Kalziummangel die Entstehung der Osteoporose begünstigt. Auch nach Meinung von Asch (1971) ist eine Osteoporosetherapie mit Östrogenen, synthetischen Anabolika und 2 bis 3 g oral zugeführtem Kalzium erfolgreich. Kombiniertes Östrogen- und Kalziummangel führt nach Meinung von Caniggia (1972) und Ferguson (1970) zur Postmenopause-Osteoporose. Caniggia empfiehlt eine entsprechende Östrogen-Gestagenkombinationstherapie, die die intestinale Kalziumresorption positiv beeinflussen soll. Freehafer (1969) fand bei histologischen Untersuchungen am wachsenden Kaninchenknochen, daß Hydrokortison die Knochenbildung vermindert und die Knochenresorption vergrößert; gleichzeitig gegebenes Testosteron (Testosteronenanthat) und Östrogen (Östradiolvalerat) konnten die vergrößerte Knochenresorption nicht verringern und der durch Hydrokortison erzeugten Osteoporose nicht entgegenwirken. Eine Steigerung der densitometrisch bestimmten Knochendichte beschrieb Keele (1971) nach Anwendung des Anabolikums Oxymetholon in Kombination mit anorganischem Phosphat und Natriumfluorid bei Kindern mit Osteoporose. Stein (1970) beobachtete, daß Androgene ("Deladumone") und Östrogene ("Premarin") die Entstehung einer Altersosteoporose hemmen.

Die unterschiedlichen und teils widersprüchlichen Ergebnisse in der Behandlung der Osteoporose mit anabolen Steroiden sind schwer zu erklären. Sicher spielen dabei die verschiedenen Osteoporoseformen, unterschiedlichen Versuchsanordnungen und die verschiedenen geprüften Parameter eine Rolle.

In der vorliegenden Arbeit sollte daher an einem standardisierten Osteoporosemodell, der Kalziummangelosteoporose (Harrison, Fraser, 1960; Greaves, 1959; Eppright, 1937; Light, Frey, 1941; Nicolaysen, 1953; Scott, 1960; Schneider, 1971) der Ratte, geprüft werden, ob nach Vorbehandlung mit dem Anabolikum Metenolon- α -*an*that die Kinetik von oral zugeführtem ^{47}Ca beeinflusst wird. Es wurde dazu in einem Langzeitversuch die Ganzkörperretention von ^{47}Ca sowie seine Verteilung und Verweilzeit im Knochen und in anderen Organen verfolgt.

2. Material und Methodik

2.1 Material

2.1.1 Ratten, männl. Sprague-Dawley

Gewicht bei Versuchsbeginn: 54,6 g (Mittelwert)

Bereich: 40,2 g bis 68,1 g

Alter bei Versuchsbeginn: 4 Wochen

2.1.2 Anabolikum und Lösungsmittel

Anabolikum-Handelsname: Primobolan^R Depot

Hersteller: Fa. Schering, Berlin/Bergkamen

Ampullen zu 1 ml

mit 100 mg Metenolonönanthat

Applikationsart: intramuskulär

Lösungsmittel: Sesamöl

2.1.3 ⁴⁷Ca

⁴⁷Ca lag als CaCl₂ vor.

Hersteller: Fa. Radiochemical Centre,

Amersham, England

Halbwertszeit: 4,7 Tage

Zur Zeit der Applikation Verdünnung mit NaCl-Lösung auf eine Aktivität von 10 μ Ci/ml.

Applizierte Aktivität: 2 μ Ci in 0,2 ml Lösung.

⁴⁷Ca-Zerfallsschema:

⁴⁷Ca wandelt sich mit einer Halbwertszeit von 4,7 d durch β -Zerfall - 1,94 MeV (17%), 0,66 MeV (83%) - sowie einer energiereichen Gamma-Strahlung, deren häufigste Linie (77%) eine Energie von 1,31 MeV besitzt, in ⁴⁷Sc um. Dieses geht in das stabile ⁴⁷Ti über (siehe Abb.1).

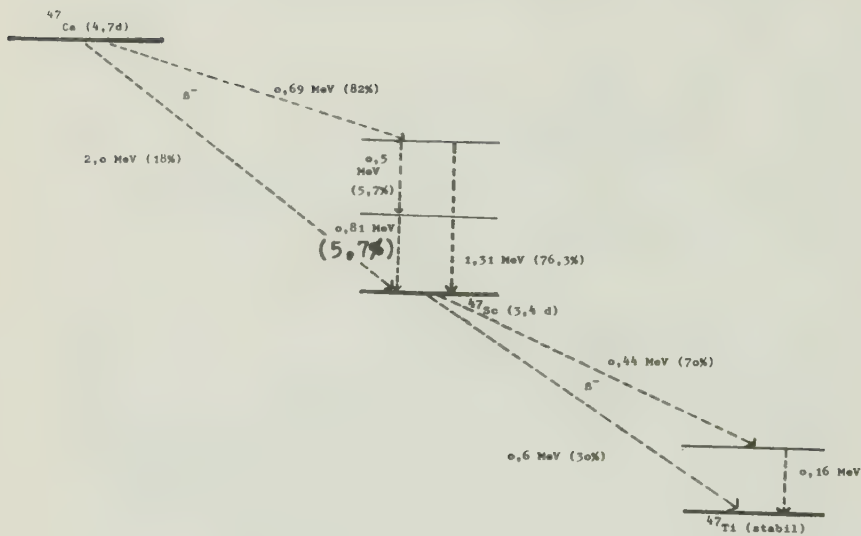


Abb. 1: ^{47}Ca -Zerfallsschema

Zahlenwerte nach:

The Radiochem. Manual (2nd Ed.),
Amersham 1966

2.2 Methodik

2.2.1 Messung der Kalzium-Konzentration im Serum mit dem Atomabsorptions-Fotospektrometer Perkin-Elmer 303

0,2 ml Serum werden mit 3,8 ml 0,5 % La_2O_3 -Lösung gemischt und durch ein Ansaugrohr in die Flamme des Laminarbrenners gesprüht. Als Lichtquelle dient eine Hohlkathodenlampe, die eine Strahlung von 4227 Å emittiert.

2.2.2 Messung der Phosphatkonzentration im Serum

Das anorganische Phosphat im Serum wurde mit Hilfe der Merko-test^R-Testkombination fotometrisch bestimmt. Dabei wird anorganisches Phosphat mit Molybdänsäure stöchiometrisch zu Phosphormolybdänsäure umgesetzt und mit einem Reduktionsmittel in blau-gefärbte Molybdänmischoxyde überführt. Das gebildete Molybdänblau ist proportional der Menge des vorhandenen anorganischen Phosphats.

2.2.3 Messung der ⁴⁷Kalzium-Aktivität im Ganzkörperzähler

Zur Messung der Menge des radioaktiven ⁴⁷Ca wurden die Einrichtungen des Ganzkörperzählers (GKZ) des Klinikum Steglitz in Berlin benutzt. Die Wände des GKZ bestehen aus 10 cm dicken Bleibausteinen, die die äußere Strahlung im Energiebereich 0,1 bis 2 MeV auf ca. 1/80 vermindern, wodurch die background-Impulsrate niedrig gehalten wird. In der Kammer des GKZ sind für die Probenmessungen 2 NaJ (Tl)-Szintillationsdetektoren von je 12,5 cm Durchmesser und 10 cm Dicke angebracht, die in 25 cm Entfernung in einer Achse gegeneinander gerichtet sind (vgl. Abb.2). Das Meßgut (Ratten in Plexiglas Käfigen bzw. Organpräparate) stand auf einer Plexiglasplatte 11 cm über dem unteren Detektor. Die Meßdauer betrug bei allen Messungen 1 min.

2.2.4 Erzeugung der Osteoporose

Zur Erzeugung der Osteoporose erhielten ca. 4 Wochen alte Ratten über einen Zeitraum von 6 Wochen die kalziumarme Diät

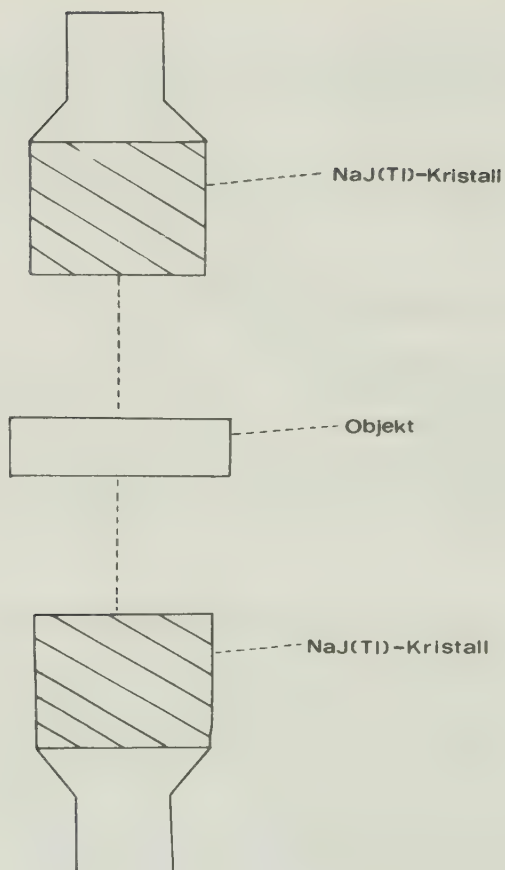


Abb. 2: Geometrie zur Aktivitätsmessung
im Ganzkörperzähler

Kristalldurchmesser: 12,5 cm
Kristalldicke: 10,0 cm
Entfernung der Kristalle: 25,0 cm
Meßgut: 11,0 cm über unterem Kristall

Altromin C1031 (Kalzium 0,03 %; Phosphor 0,7 %; Vitamin D₃ 500 IE/kg) und Aqua dest. ad libitum.

Die Kontrolltiere erhielten eine Normaldiät (Altromin C 1000) mit einem Gehalt an Kalzium von 0,95 %, Phosphor 0,8%, Vitamin D₃ 500 IE/kg.

2.2.5 Versuchsanordnung

Nach 6 Wochen kalziumarmer Diät wurden die "Osteoporosetiere" in 3 Gruppen eingeteilt und nach untenstehendem Schema behandelt. Die mit normalem Futter ernährten Kontrolltiere wurden in 2 Gruppen aufgeteilt, die Metenolonönanthrat bzw. das als Lösungsmittel dienende Sesamöl erhielten. Metenolonönanthrat bzw. das Lösungsmittel wurde 1 mal pro Woche tief in die Oberschenkelmuskulatur injiziert, wobei die Seiten wöchentlich gewechselt wurden.

Gruppe	Futter	Zahl der Tiere	Behandlung
1	Osteoporose-Diät	28	keine
2	Osteoporose-Diät	32	Metenolonönanthrat 100 mg/kg 1x/Woche
3	Osteoporose-Diät	20	Lösungsmittel 1 ml/kg 1x/Woche
4	Normal-Diät	32	Metenolonönanthrat 100 mg/kg 1x/Woche
5	Normal-Diät	32	Lösungsmittel 1 ml/kg 1x/Woche

6 Wochen nach Beginn der Behandlung erhielten alle Tiere 2 μ Ci ⁴⁷Ca in 0,2 ml 0,9 % NaCl-Lösung mit Hilfe einer Knopfkanüle intraösophageal. Sofort nach der ⁴⁷Ca-Applikation wurde die Ganzkörperaktivität jedes Tieres gemessen. Die erste Ganzkörpermessung erfaßt somit die gesamte verabreichte Aktivität und stellt daher den 100 %-Bezugswert dar. Danach wurden die Ratten täglich gemessen, zuletzt unmittelbar vor der Tötung, wobei der letzte

Meßwert der zum Tötungszeitpunkt noch vorhandenen Ganzkörperaktivität entspricht.

Nach 8 Stunden sowie 1, 2, 5, 7, 14, 21 und 28 Tage nach der ^{47}Ca -Inkorporation wurden 2 bis 4 Tiere jeder Gruppe dekapiert und präpariert. Das Blut wurde in Plastikbehältern aufgefangen; entnommen wurden Leber, beide Nieren, der Darm vom bulb. duodeni bis zum rectum, die Ober- und Unterschenkelknochen sowie die Oberschenkelmuskulatur. Die Knochen wurden muskel- und sehnensfrei präpariert, der Darm der Länge nach eröffnet und die intestinale Mukosa abgestreift.

Die so erhaltenen 7 Präparate - Blut, Leber, Nieren, Muskel, Darm, Darmmukosa und Knochen - sowie der Restkörper wurden mit einer Präzisionswaage gewogen. Anschließend erfolgte für jedes einzelne Präparat eine Aktivitätsbestimmung mit der oben beschriebenen Einrichtung.

2.2.6 Zeitpunkt der Messung der Kalzium- und Phosphatkonzentration im Serum

Bei den durch eine kalziumarme Diät osteoporotisch gewordenen Ratten (Gruppe 1) erfolgten die Kalzium- und Phosphatbestimmungen im Serum 6, 15 und 18 Wochen nach Diätbeginn; bei den zusätzlich mit Metenolonönanthrat bzw. Lösungsmittel behandelten Tieren (Gruppe 2 und 3) wurden Kalzium und Phosphat 20 Wochen nach Diätbeginn (= 10 Wochen nach Behandlungsbeginn) gemessen. Bei Ratten mit Normaldiät wurden Kalzium und Phosphat 5 und 20 Wochen nach Versuchsbeginn bestimmt.

2.2.7 Röntgen-Kontrolle

6 Wochen nach Diätbeginn wurde je eine osteoporotische und eine normale Ratte einer vergleichenden Röntgenkontrolle unterzogen, um die Wirkung der kalziumarmen Diät auf das Skelett zu überprüfen.

2.2.8 Zur mathematischen Auswertung der Versuche

Die Berechnungen wurden mit Hilfe der Datenverarbeitungsanlage

der WE Radiologie im Klinikum Steglitz durchgeführt. Hierzu wurden die Meßwerte der Tiere bzw. der Organe - Gewicht, Meßzeit, Impulsrate der Probe bzw. des Nulleffekts - in eine Protokoll-Liste eingetragen und später auf Lochkarten übertragen. Grundsätzlich ist bei allen Meßreihen mit ^{47}Ca geringer Aktivität zu berücksichtigen:

1. Der radioaktive Zerfall des ^{47}Ca , dessen Halbwertszeit (4,7 d) relativ klein ist gegenüber der Versuchsdauer, so daß eine Korrektur der gemessenen Impulsrate erforderlich ist.
2. Das Vorhandensein eines Nulleffekts (auch background genannt), d.h. einer Impulsrate auch ohne Präparat. Da dieser Nulleffekt schwanken kann, ist jeweils mindestens eine entsprechende Messung (z.B. vor der Messung der Präparate) durchzuführen. Diese Background-Impulsrate ist von den jeweiligen gemessenen Probenimpulsraten zu subtrahieren.

Die Ganzkörperretention von ^{47}Ca wurde in Prozent der Aktivität der ersten Ganzkörpermessung errechnet. Dabei wurde die erste Messung unmittelbar nach Applikation als 100 %-Bezugswert betrachtet. Dann ist die Retention zur Zeit t in Prozent dieses Bezugswertes gegeben durch:

$$R\%(t) = 100 \cdot \frac{P(t) - P_o(t)}{P(t_o) - P_o(t_o)} \cdot e^{-\frac{\ln 2}{T/2} \cdot (t-t_o)} \quad (\text{Formel 1})$$

$R\%(t)$	=	Ganzkörperretention z.Z. t (%)
$P(t)$	=	Ganzkörperimpulsrate z.Z. t (ipm)
$P(t_o)$	=	Ganzkörperimpulsrate z.Z. t_o (ipm)
$P_o(t)$	=	Backgroundimpulsrate z.Z. t (ipm)
$P_o(t_o)$	=	Backgroundimpulsrate z.Z. t_o (ipm)
$^+ T/2$	=	Halbwertszeit des Radionuklids (hier für ^{47}Ca : $T/2 = 4,7 \text{ d}$)
t_o	=	Zeitpunkt der ersten Gk-Messung (Tage)
t	=	Meßzeitpunkt (Tage)

$^+ "T/2"$ steht für $"T_{1/2}"$

Die Aktivität der verschiedenen Präparate wurde in Prozent der zum Tötungszeitpunkt vorhandenen Aktivität (relative Aktivität) errechnet.

Bei der Auswertung der Organmessungen sind zwei weitere Gesichtspunkte zu betrachten:

- Es ist praktisch nicht möglich, jeweils alle Knochen oder die gesamte Muskulatur zu präparieren bzw. die gesamte Blutmenge zu extrahieren. Aus diesem Grunde erfolgte eine Umrechnung auf die spezifische Aktivität, d.h. ein Bezug auf 1 g Organmasse. Auf Grund der Wägung der einzelnen Präparate war dies exakt möglich. Man kann dann die Gesamtaktivität im Knochen, Blut usw. berechnen, indem man - ausgehend vom Lebendgewicht des Tieres - bestimmte Relationen der Knochen-, Blut- und Muskelmasse in bezug auf die Gesamtmasse annimmt.

Die Relationen betragen dabei für die Muskulatur 30 %, für das Skelettsystem 6 % und für die Gesamtblutmenge 6 % des Körpergewichts (Farris, 1949; Hoppe, 1953).

- Ein weiterer Unterschied der Organ- zur Ganzkörpermessung besteht darin, daß hier Bezugszeitpunkt und Meßzeitpunkt nicht notwendigerweise übereinstimmen. So gilt z.B. die spezifische Aktivität des Blutes für den Tötungszeitpunkt; gemessen wurde die Blutprobe jedoch aus technischen Gründen erst später. Damit erhält man für die korrigierte Netto-Impulsrate ($P_{\text{korr}}(t_d)$) eines Präparates z.Z. t_d den Ausdruck

$$P_{\text{korr}}(t_d) = (P(t_m) - P_0(t_m)) \cdot e^{\frac{\ln 2}{T/2} \cdot (t_m - t_d)}$$

$P(t_m)$ = Impulsrate der z.Z. t_d entnommenen Probe
gemessen z.Z. t_m

$P_0(t_m)$ = zugehörige Background-Impulsrate z.Z. t_m

t_d = Tötungszeitpunkt

t_m = Meßzeitpunkt

Diese korrigierte Impulsrate $P_{\text{korr}}(t_d)$ kann auf zwei Gk-Werte bezogen werden:

Zum einen auf die oben definierte Impulsrate der 100 %-Messung, zum anderen auf die unmittelbar vor der Tötung vorgenommene GK-Messung.

Die Aktivität pro 1 g Organ bezogen auf die applizierte Dosis (in Prozent) - Akt%/g(td) - ist somit gegeben durch:

$$\text{Akt\%/g(td)} = \frac{P_{\text{org}}(t_m) - P_o(t_m)}{M_{\text{pr}} \cdot P_A} \cdot e^{\frac{\ln 2}{T/2} \cdot (t_m - t_d)} \quad (\text{Formel 2})$$

Die Organprobenretention von ^{47}Ca in Prozent zur Ganzkörperaktivität zum Zeitpunkt der Tötung ist gegeben durch:

$$\text{Prob\%(td)} = 100 \cdot \frac{P_{\text{org}}(t_m) - P_o(t_m)}{P(td) - P_o(td)} \cdot e^{\frac{\ln 2}{T/2} \cdot (t_m - t_d)}$$

Prob%(td) = Organprobenretention von ^{47}Ca z.Z. td in Prozent zur Ganzkörperaktivität z.Z. td

$P_{\text{org}}(t_m)$ = Organprobenimpulsrate z.Z. t_m

$P_o(t_m)$ = Bg.-Impulsrate z.Z. t_m

$P(td)$ = GK-Impulsrate z.Z. td

$P_o(td)$ = Bg.-Impulsrate z.Z. td

t_m = Meßzeitpunkt

td = Tötungszeitpunkt

P_A = GK-Impulsrate unmittelbar nach der Applikation von ^{47}Ca

Durch Division durch die jeweiligen Probengewichte erhält man den Ausdruck: Aktivität pro Gramm Organgewicht in Prozent zur Ganzkörperaktivität z.Z. der Tötung (spezifische Aktivität):

$$A\%(td) = \frac{\text{Prob\%(td)}}{M_{\text{pr}}} \quad (\text{Formel 3})$$

$A\%(td)$ = spezifische Aktivität z.Z. td

M_{pr} = Masse der Organprobe in g

Die Organaktivität in Prozent zur Ganzkörperaktivität zur Zeit t_d (relative Aktivität) erhält man durch Multiplikation mit dem Gesamtkörpergewicht und durch zusätzliche Multiplikation mit r_{org} (Relationszahl von Organmasse in bezug auf Gesamtkörpermasse):

$$Org\%(t_d) = A\%(t_d) \cdot M_{GK} \cdot r_{org} \quad (\text{Formel 4})$$

$Org\%(t_d)$ = Prozentuales Verhältnis von Organaktivität zu Ganzkörperaktivität zur Zeit t_d (relative Aktivität)

M_{GK} = Masse des Versuchstieres in g

r_{org} = Relation von Organmasse in bezug auf Versuchstiermasse

($r_{Blut} = 0,06$

$r_{Muskulatur} = 0,3$

$r_{Skelett} = 0,06$)

Bei der Aktivitätsbestimmung des Ganzkörpers bzw. der Organpräparate wurde jeweils 1 min gemessen. Diese kurze Zeit war aus technischen Gründen notwendig, um die große Zahl der Messungen zu ermöglichen. Trotz der Kürze der Meßzeit waren statistisch hinreichend gesicherte Meßwerte zu erwarten, da dank der empfindlichen Apparatur die Impulsrate der meisten Präparate ein Mehrfaches der Nulleffekt-Impulsrate betrug; lediglich bei den Präparaten Niere und Muskel hat die Impulsrate gegen Ende der Versuchszeit (Niere: 5 Tage p.a.; Muskel: 28 Tage p.a.) nur noch wenige ipm oberhalb des Nulleffekts.

Die einzelnen Meßobjekte - Ratten, Ganzkörper bzw. Organe - waren bei der Aktivitätsbestimmung in dünnwandigen Plastik- bzw. Flexiglasbehältern verpackt; Meßfehler durch das Verpackungsmaterial dürften extrem niedrig sein.

Bei den Serumkonzentrationswerten von Kalzium und anorganischem Phosphat wurden neben den Mittelwerten und den Standardabweichungen

chungen die Signifikanzwerte bestimmt. Außerdem wurden nach dem Student-Test die ermittelten Serummittelwerte der normalen Ratten mit denen der osteoporotischen Ratten verglichen und auf eine eventuell nur zufallsmäßig bedingte Differenz untersucht.

3. Ergebnisse

3.1 Serumkonzentrationen von Kalzium und Phosphat

Die Werte für die Konzentrationen von Kalzium und Phosphat im Serum der Versuchsgruppen sind in Tab. 1 angegeben. Die Serumkalziumwerte der kalziumarm ernährten Ratten liegen zu jedem Zeitpunkt deutlich unter denen der Normaltiere ($p < 0,01$). Mit zunehmender Versuchsdauer (im Alter von 19 und 22 Wochen) zeigen sie jedoch wieder ansteigende Tendenz, aber ohne die Normalwerte zu erreichen. Eine Behandlung der Tiere mit Metenolon-önanthrat bzw. Sesamöl beeinflusst die Kalziumwerte nicht. Im Gegensatz zu den unterschiedlichen Kalziumwerten liegen die Phosphatwerte der osteoporotischen Ratten nicht signifikant niedriger als die der normalen Tiere ($p > 0,2$). Es ist bemerkenswert, daß die Kalzium- und Phosphatwerte nicht negativ korreliert zu sein scheinen, allerdings war der Phosphatgehalt des Futters mit 0,8 % (Normalfutter) bzw. 0,7 % (kalziumarmes Futter) annähernd gleich.

3.2 Röntgenaufnahmen

Abb. 3 zeigt Röntgenaufnahmen einer kalziumarm und einer normal ernährten Ratte. Die kalziumarm ernährte Ratte ist im Unterschied zur normalen Ratte deutlich im Wachstum zurückgeblieben. Das Skelett zeigt eine erhöhte Strahlentransparenz, was insbesondere an den Phalangen und den Schwanzwirbeln deutlich wird. Jedoch ist ein Teil der erhöhten Strahlentransparenz auch auf die geringere Knochendicke zurückzuführen.

Das Dicken-Verhältnis Spongiosa/Corticalis erscheint bei den kalziumarmen Ratten zu Ungunsten der Corticalis verändert.

3.3 Gewichtszunahme

Die Gewichtszunahme der Tiere wurde wöchentlich kontrolliert



Abb. 3: Links: 10 Wochen alte Ratte (Normaldiät)
Rechts: Gleichaltrige Ratte nach 6 Wochen
kalziumarmer Diät

und ist in Abb. 4 dargestellt. Die Ratten mit Normaldiät nehmen stärker an Gewicht zu als die kalziumarm ernährten Ratten. Metenolonönanthrat bewirkt bei normal ernährten Ratten eine deutliche Steigerung der Gewichtszunahme und dokumentiert damit seine anabole Wirkung. In der Osteoporosegruppe hatte Metenolonönanthrat keinen sicheren anabolen Effekt.

3.4 Ganzkörperretention von ^{47}Ca

Die Ganzkörperretention der zwei Rattengruppen mit Normaldiät (Gruppe 4 und 5) ist in Abb. 5 und 6 dargestellt. Sie weist für beide gleiche Werte auf.

8 Stunden p.a. beträgt die Retention von ^{47}Ca etwa 98 %, sie fällt im Laufe der Zeit relativ rasch ab und erreicht nach 28 Tagen etwa 20 %.

Die ^{47}Ca -Ganzkörperretention der drei Osteoporosegruppen (Gruppen 1 bis 3) weist untereinander keine Unterschiede auf. Zum Zeitpunkt der ersten Messung (8 Stunden nach der Applikation) beträgt die Retention auch bei diesen Tieren etwa 98 % der verabreichten Dosis; während der Versuchszeit fällt sie jedoch nur sehr langsam ab und beträgt selbst nach 28 Tagen noch etwa 80 % (Abb. 7, 8, 9).

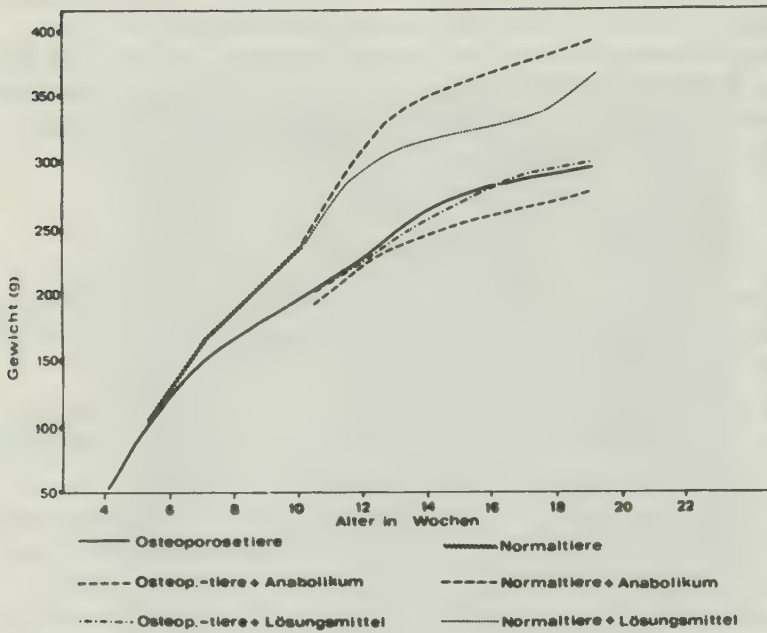
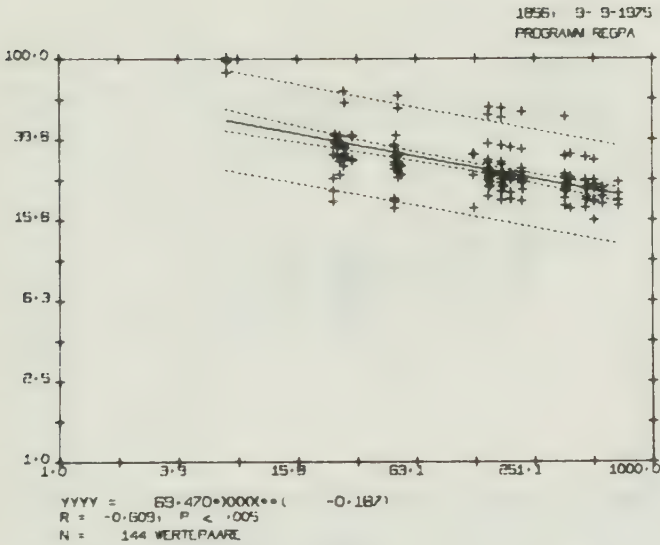


Abb. 4: Körpergewichte normal und kalziumarm ernährter Ratten mit und ohne Behandlung mit Metenolonönanthat



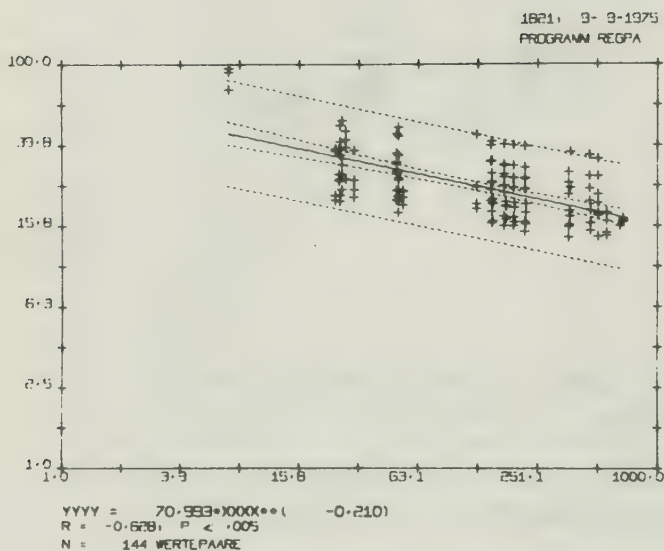
GANZKÖRPERRETENTION NORMAL LÖSUNGSMITTEL

Abb. 5: ^{47}Ca -Ganzkörperretention normaler Ratten,
die mit Lösungsmittel behandelt wurden.

Ordinate: Prozent der applizierten ^{47}Ca -
Dosis ($R\%(t)$ gem. Formel 1)

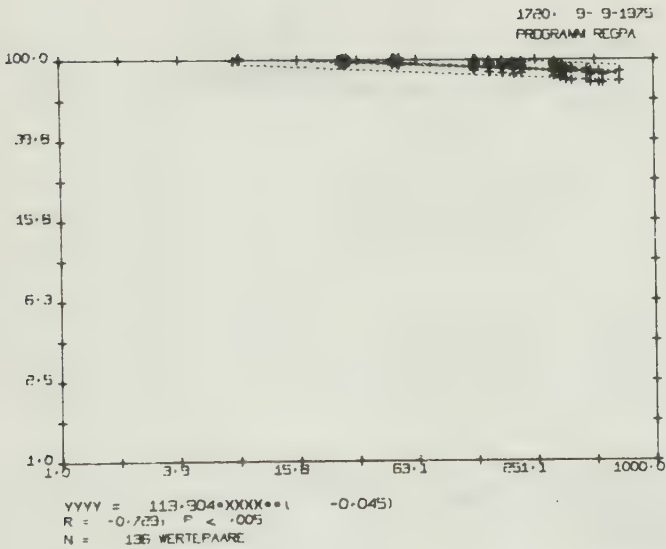
Abszisse: Zeit in Stunden

(Außer der Regressionsgeraden sind die 95%-Vertrauens-
bzw. Toleranzgrenzen eingezeichnet)



GANZKÖRPERRETENTION NORMAL ANABOLICUM

Abb. 6: ^{47}Ca -Ganzkörperretention normaler Ratten,
die mit Metenolonönanthat behandelt wurden.
Ordinate: Prozent der applizierten ^{47}Ca -
Dosis ($R\%(t)$ gemäß Formel 1)
Abszisse: Zeit in Stunden

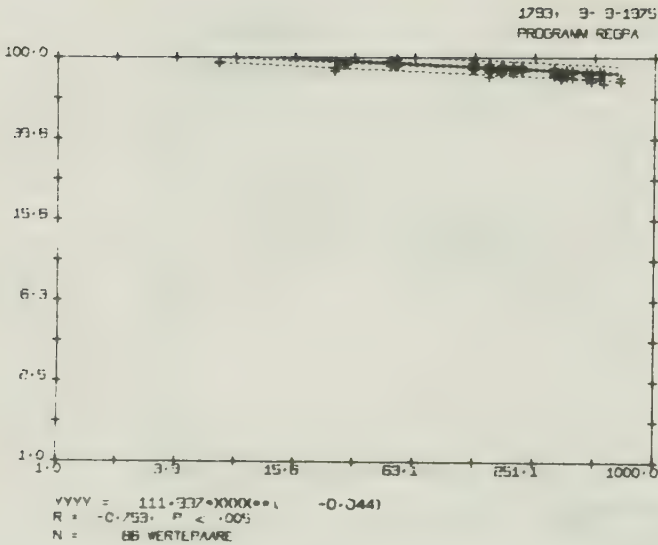


GANZKÖRPERRETENTION OSTEOPOROSE

Abb. 7: ^{47}Ca -Ganzkörperretention kalziumarm ernährter Ratten.

Ordinate: Prozent der appl. ^{47}Ca -Dosis
($R\%(t)$ gemäß Formel 1)

Abszisse: Zeit in Stunden

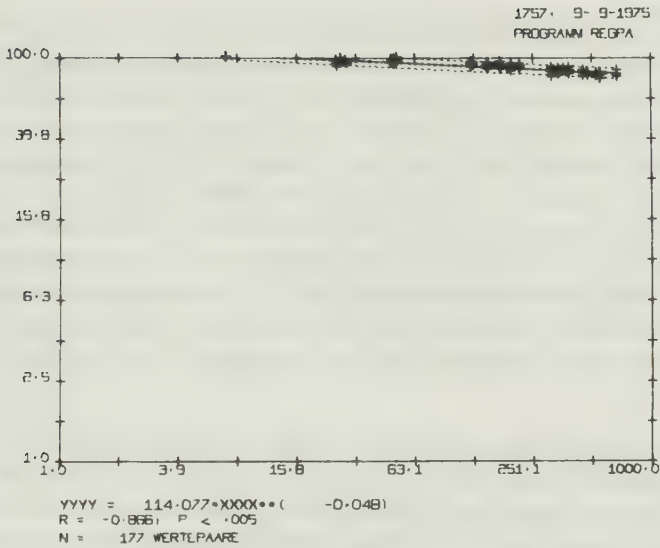


GANZKÖRPERRETENTION OSTEDFORD LÖSUNGSMITTEL

Abb. 8: ^{47}Ca -Ganzkörperretention kalziumarm ernährter Ratten, die mit Lösungsmittel behandelt wurden.

Ordinate: Prozent der appl. ^{47}Ca -Dosis
($R\%(t)$ gemäß Formel 1)

Abszisse: Zeit in Stunden



GANZKÖRPERRETENTION OSTEOPOROSE ANABOLICUM

Abb. 9: ^{47}Ca -Ganzkörperretention kalziumarm ernährter Ratten, die mit Metenolonönanthat behandelt wurden.

Ordinate: Prozent der appl. ^{47}Ca -Dosis
($R\%(t)$ gemäß Formel 1)

Abszisse: Zeit in Stunden

3.5 Ergebnisse der Organmessungen

3.5.1 Knochen

Die Abbildung 10 zeigt die in das Gesamtskelett eingelagerte ^{47}Ca -Aktivität in Prozent der jeweiligen Gesamtkörperaktivität. Die normal ernährten Tiere lagern oral angebotenes Kalzium relativ langsam, nämlich innerhalb von 2 Tagen, in das Skelett ein. Während dieser Zeit wird ein Großteil wieder ausgeschieden, wie der Abfall der Gesamtkörperretention (Abb. 5 u. 6) zeigt. Nach 2 Tagen erst ist fast die gesamte ^{47}Ca -Aktivität des Gesamtkörpers im Knochen lokalisiert und wird während des gesamten Untersuchungszeitraumes dort in gleich hohem Prozentsatz festgehalten. Das untersuchte Anabolikum beschleunigt die Ca-Aufnahme in den Knochen bzw. die Ca-Abgabe aus dem Knochen nicht.

Ganz anders verhalten sich die Osteoporosetiere. Schon nach 8 Stunden befindet sich fast die gesamte retinierte Aktivität im Knochen. Diese außerordentlich hohe Kalziumavidität findet sich bei allen Osteoporosetieren. Die verschiedenen Behandlungsformen haben keinen nachweisbaren steigernden oder hemmenden Effekt auf dieses Verhalten des Knochens. Ähnlich wie bei den Normaltieren bleibt auch hier über einen längeren Zeitraum fast die gesamte Aktivität im Knochen gespeichert.

Da die Normaltiere jedoch wesentlich mehr Kalzium wieder ausscheiden als die Osteoporosetiere, wie das Verhalten der Gesamtkörperretentionen zeigt (Abb. 5 bis 9), muß - bei gleichen relativen Anteilen der jeweiligen Aktivität im Gesamtskelett - der osteoporotische Knochen pro Gramm mehr Kalzium aufgenommen haben. Die Abbildung 11 zeigt den Verlauf der "spezifischen ^{47}Ca -Aktivität", d.h. den prozentualen Anteil an der jeweiligen Gesamtkörperaktivität pro 1 g Knochen. Die Kurven zeigen einmal die höhere Kalziumavidität des osteoporotischen Knochens; schon nach 8 Stunden ist die maximale spezifische Aktivität erreicht. Zum anderen ist der Anteil an der Gesamtmenge ^{47}Ca , die noch im Körper vorhanden ist, um etwa ein Drittel größer. Die spezi-

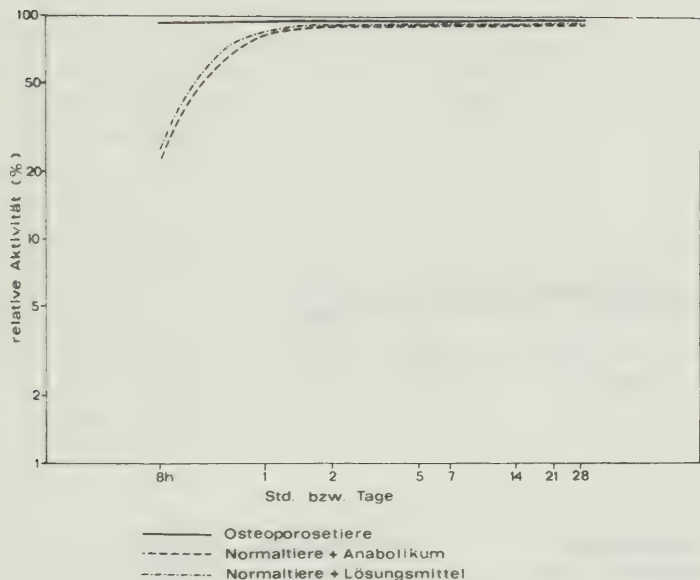


Abb. 10: ^{47}Ca -Retention im Gesamtskelett
 ("relative Aktivität")

Ordinate: Prozent der zum Meßzeitpunkt noch
 inkorporierten ^{47}Ca -Ganzkörperak-
 tivität im Gesamtskelett (gemäß
 Formel 4).

Abszisse: Zeit in Stunden bzw. Tagen

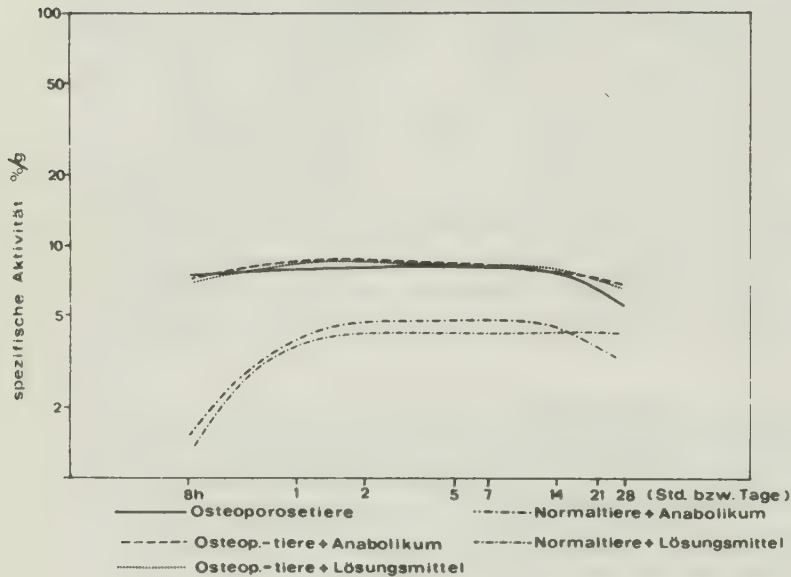


Abb. 11: ^{47}Ca -Retention im Knochen ("spezifische Aktivität")

Ordinate: Prozent der zum Meßzeitpunkt noch inkorporierten ^{47}Ca -Ganzkörperaktivität pro 1 g Knochen (gemäß Formel 3).

Abszisse: Zeit in Stunden bzw. Tagen

fische Aktivität verläuft während des gesamten Untersuchungszeitraumes plateauförmig, wobei die bei den Osteoporosetieren anfänglich höhere ^{47}Ca -Einlagerung in den Knochen lange erhalten bleibt. Die Behandlung mit Metenolonönanthat bzw. dem Lösungsmittel hat bei den Normaltieren und auch bei den Osteoporosetieren keinen Einfluß auf die Geschwindigkeit, mit der das ^{47}Ca in den Knochen eingelagert wird. Auch der Anteil von ^{47}Ca , der nach der Applikation in den Knochen aufgenommen wird, bleibt unbeeinflusst.

Der Verlauf der ^{47}Ca -Aktivität pro 1 g Knochen bezogen auf die applizierte Dosis (in Prozent) ist in Abbildung 12 wiedergegeben. Es ist ersichtlich, daß die osteoporotischen Tiere wesentlich mehr des oral angebotenen ^{47}Ca in den Knochen aufgenommen haben. Die Abgabe aus den Knochen erfolgt jedoch nach einer ähnlichen Kinetik, so daß die anfänglichen Unterschiede lange erhalten bleiben.

3.5.2 Andere Organe

Außer im Knochen wurde die relative Aktivität in Muskel, Blut, Leber, Niere, Darm und Darmmukosa bestimmt. Bei den normalen Ratten sinkt die relative Aktivität dieser Organe, außer beim Muskel, innerhalb von 5 Tagen von etwa 0,2 % auf etwa 0,05 % ab. In der Muskulatur finden sich nach 8 Stunden 4 % der Gesamtaktivität und nach 28 Tagen noch etwa 2 %.

Bei den osteoporotischen Ratten liegt die relative Aktivität der Organe etwa in der gleichen Höhe wie bei den Normaltieren. Hier finden sich jedoch in der Muskulatur nach 8 Stunden 6 % der Gesamtaktivität und nach 28 Tagen etwa 3,5 %. Die in den Organen Muskulatur, Blut, Leber, Niere, Darm und Darmmukosa gefundene relative ^{47}Ca -Aktivität ist bei normalen und osteoporotischen Tieren vollkommen gleich. In beiden Gruppen hat eine Anabolika-Behandlung keinen nachweisbaren Effekt.

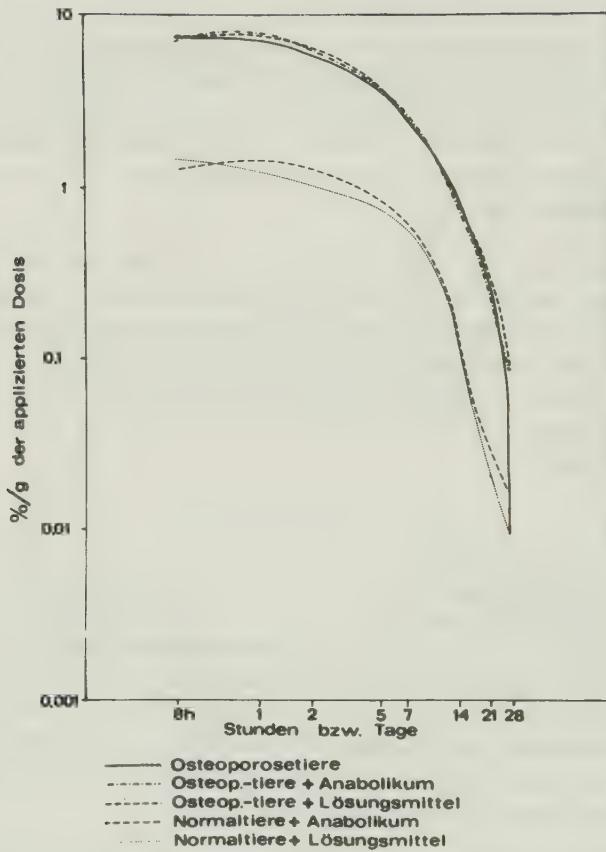


Abb. 12: ^{47}Ca - Retention im Knochen

Ordinate: Prozent der applizierten ^{47}Ca -
Dosis pro 1 g Knochen (gemäß
Formel 2)

Abszisse: Zeit in Stunden bzw. Tagen

Neben der relativen Aktivität wurde die spezifische Aktivität (Prozent der noch inkorporierten Gesamtaktivität pro 1 g Organ) der Organe Muskulatur, Blut, Leber, Niere, Darm und Darmmukosa bestimmt. Sie ist sowohl bei den Normaltieren als auch bei den osteoporotischen Ratten in den ersten Stunden nach der ^{47}Ca -Applikation etwa hundertmal geringer als die des Knochens und sinkt innerhalb von drei bis fünf Tagen auf nicht mehr meßbare Werte ab. Lediglich die spezifische Aktivität der Muskulatur zeigt einen flacheren Abfall. Hier beträgt sie bei den normalen Ratten nach 8 Stunden etwa 0,04 %/g und nach 28 Tagen 0,03 %/g; bei den osteoporotischen Ratten fällt sie von 0,08 %/g (nach 8 Stunden) auf 0,04 %/g (nach 28 Tagen). Die Behandlung mit Metenolonönanthat bzw. dem Lösungsmittel beeinflusst dieses Verhalten nicht.

4. D i s k u s s i o n

Chronischer extremer Kalzium-Mangel in der Nahrung führt bei Ratten zu einer negativen Kalziumbilanz, zu starker Wachstumsverzögerung und zu einer histologisch und röntgenologisch nachweisbaren Knochenerkrankung (Crawford, 1957; Greaves, 1959; Scott, 1960; Harrison, Fraser, 1960). Diese Knochenerkrankung ist charakterisiert durch einen Mangel an Knochenmasse pro Knochenvolumen (Osteopenie), grazile, rarefizierte Spongiosastrabekel und erhöhte Knochenbrüchigkeit (Harrison und Fraser, 1960). Sofern die kalziumarme Nahrung ausreichende Mengen Phosphor und Vitamin D enthält, finden sich keine Osteomalacie und keine Zeichen einer Ostitis fibrosa (Harrison und Fraser, 1960). Ähnliche Knochenveränderungen werden auch bei der menschlichen Osteoporose gefunden. Daher diente die Kalziummangel-Osteoporose in der vorliegenden Arbeit als Modell.

Die kalziumarm ernährten Ratten hatten nach 10 Wochen Diät nicht nur schwere röntgenologische Zeichen einer Osteoporose, sondern auch eine ausgeprägte Hypocalciämie. Sie ist der Stimulus für die Aktivität der Nebenschilddrüsen, die - wie Harrison und Fraser (1960) zeigen konnten, deutlich hypertrophieren. Offenbar ist jedoch der vorliegende sekundäre Hyperparathyreoidismus nicht mehr in der Lage, ausreichende Mengen Kalzium aus den Knochen zu mobilisieren, um so das Serum-Kalzium im Normalbereich zu halten. Auffallend ist neben der Hypocalciämie auch die leicht erniedrigte Serum-Phosphorkonzentration in den Osteoporosegruppen. Möglicherweise ist auch sie der Ausdruck des Hyperparathyreoidismus und des chronischen renalen Phosphorverlustes. Die erhaltenen Ergebnisse stimmen gut mit Befunden von Harrison und Fraser überein. Daß am Zustandekommen der experimentellen Kalziummangel-Osteoporose ein sekundärer Hyperparathyreoidismus trotz fehlender Ostitis fibrosa beteiligt ist, konnten sie an parathyreidektomierten Tieren nachweisen. Während Kontroll- und parathyreidektomierte Tiere bei normaler Fütterung fast gleich schnell wuchsen, trat

unter kalziumarmer Kost in der parathyreidektomierten Gruppe während der Versuchsdauer von 6 Monaten ein fast kompletter Wachstumsstillstand auf. Röntgenologisch und histologisch war die Osteoporose nach Parathyreidektomie deutlich weniger ausgeprägt als bei Tieren mit intakten Nebenschilddrüsen (Harrison und Fraser, 1960).

Die ^{47}Ca -Ganzkörperretention der Ratten mit Normaldiät beträgt 8 Stunden nach der Applikation im Mittel 98 %, nach 28 Tagen 20 %. Die osteoporotischen Ratten zeigen den gleichen Mittelwert von 98 % nach 8 Stunden, jedoch noch 80 % nach 28 Tagen. Dieser Befund verdeutlicht die hohe Kalziumavidität der kalziumarm ernährten osteoporotischen Ratten. Das zugeführte Kalzium wird fast vollständig vom Knochen retiniert, wie die Untersuchung der ^{47}Ca -Retention im Gesamtskelett zeigt. Zu ähnlichen Ergebnissen kamen Harrison und Fraser (1960) in Kurzversuchen an kalziumarm ernährten Ratten, bei denen die 24-Stunden-Strontiumretention stark erhöht war. Bei ihren Versuchen verwendeten die Autoren zwar radioaktiv markiertes Strontium, da jedoch Strontium als Indikator für die Kalziumstoffwechsel im Skelett angesehen werden kann, lassen sich die Ergebnisse von Harrison und Fraser qualitativ mit den Resultaten dieser Arbeit vergleichen.

Eine weitere Entsprechung finden die gefundenen Ergebnisse bei einer Versuchsserie von Harrison und Fraser (1961). Bei Patienten mit seniler bzw. Postmenopauseosteoporose stellten sie anhand von Kalziumbilanzmessungen ebenfalls einen exzessiv gesteigerten Kalziumhunger fest. Als Erklärung ihrer Ergebnisse vermuteten sie neben anderen Faktoren einen im Laufe der Zeit entstandenen Kalziummangel, der zu einer negativen Kalziumbilanz führt.

Die hohe Kalziumavidität des Knochens und die hohe Kalziumabsorption aus dem Darm bei kalziumarmer Ernährung ist schwer zu erklären. Interpretationsmöglichkeiten bieten sich an durch die großen Fortschritte, die in den letzten Jahren auf dem Gebiet des Vitamin D-Stoffwechsels gemacht wurden (Übersicht bei

Norman, 1971; Henning und Hesch, 1971; Omdahl, 1973; Offermann und Schaefer, 1974).

So wird oral zugeführtes oder in der Haut gebildetes Vitamin D_3 zunächst in der Leber zu 25-OHD_3 und in einem weiteren Stoffwechselschritt in der Nierenrinde zu $1,25\text{-(OH)}_2D_3$ verstoffwechselt. $1,25\text{-(OH)}_2D_3$ wird heute als Vitamin D-Hormon angesehen, das in der Niere gebildet wird und in den Zielorganen Dünndarm und Knochen die eigentliche Vitamin D-Wirkung entfaltet. Am Darm steigert es die intestinale Kalziumresorption, am Knochen mobilisiert es Kalzium aus dem Knochen. Die gesteigerte Kalziumaufnahme der osteoporotischen Ratten könnte durch eine vermehrte Bildung von $1,25\text{-(OH)}_2D_3$ erklärt werden.

Im Verlauf des Versuchs bewirkt der bei den kalziumarm ernährten Ratten induzierte sekundäre Hyperparathyreoidismus eine vermehrte Bildung von $1,25\text{-(OH)}_2D_3$ in der Niere; die Interferenz eines Hyperparathyreoidismus mit der Produktion von $1,25\text{-(OH)}_2D_3$ ist heute bewiesen (De Luca, 1975).

Harrison und Fraser beschrieben 1960, daß radioaktiv markiertes Strontium bei osteoporotischen Ratten hauptsächlich in den Knochen und geringfügig in anderen Organen aufgenommen wird. Die Autoren vermuteten, daß die erhöhte Strontiumretention im osteoporotischen Knochen Ausdruck für eine verstärkte Knochenneubildung ist. Trotz dieser verstärkten Knochenneubildung blieben die Versuchstiere osteoporotisch, was Harrison und Fraser damit erklärten, daß die Knochenabbaurate größer ist als die Knochenneubildung. Diese vergrößerte Knochenabbaurate dürfte auf den sekundären Hyperparathyreoidismus der osteoporotischen Ratten zurückzuführen sein.

Der gleiche Mechanismus, wie der von Harrison und Fraser vermutete, wird wahrscheinlich auch bei den in dieser Arbeit untersuchten Ratten die Osteoporose aufrecht erhalten haben.

Das Verhalten der spezifischen Aktivität, also des prozentualen Anteils an der jeweiligen Gesamtkörperaktivität pro 1 g Knochen, verdeutlicht ebenfalls die hohe Kalziumavidität des

osteoporotischen Knochens: der höchste Wert der spezifischen Aktivität ist schon nach 8 Stunden erreicht, bis 3 Wochen nach Versuchsbeginn bleiben diese Retentionswerte nahezu konstant und fallen erst dann deutlich ab. Erstaunlich ist, daß das applizierte ^{47}Ca während der gesamten Versuchsdauer in nahezu gleicher Konzentration im Skelett retiniert bleibt und kaum aus dem Knochen wieder abgegeben wird. Schneider (1971) fand anlässlich von Stoffwechseluntersuchungen bei Osteoporosekranken unter Verwendung von ^{47}Ca ebenfalls, daß der größte Teil an zugeführtem ^{47}Ca schnell in das Skelett abfließt und dort lange retiniert wird; lediglich bei Patienten mit hohem Kalziumverlust mit den Fäces wurde ein frühzeitiger ^{47}Ca -Rückfluß aus dem Skelett festgestellt.

Die Behandlung mit Metenolonönanthrat bzw. dem Lösungsmittel Sesamöl hatte bei den Normaltieren und bei den Osteoporosetieren bei allen Versuchen keinen Einfluß auf die Geschwindigkeit, mit der ^{47}Ca in den Knochen eingelagert wird bzw. auf die in den Knochen aufgenommene Menge an ^{47}Ca .

Man könnte einwenden, daß die verwendete Anabolikumdosierung von 100 mg/kg/Woche zu gering war, um einen Effekt zu zeigen. Ein Vergleich mit anderen Versuchen, bei denen Anabolika zur Wirkung kamen, zeigt jedoch, daß die jeweiligen Autoren eine etwa gleich hohe Dosierung gewählt hatten. Freehafer stellte 1963 bei histologischen Untersuchungen von Kaninchenknochen fest, daß Testosteron (180 mg/kg/Woche) eine durch Hydrokortison erzeugte Osteoporose weder bessern noch aufhalten konnte. In seiner Versuchsreihe verwendete der Autor zwar ein anderes Anabolikum und außerdem wird die Osteoporose durch Hydrokortison und nicht durch Kalziummangel ausgelöst, doch dürften die gefundenen Resultate mit denen dieser Arbeit vergleichbar sein und die Wirkungslosigkeit eines Anabolikums bei Osteoporose bestätigen.

Entgegengesetzte Resultate fand Keele (1971) nach Anwendung des Anabolikums Oxymetholon (136 mg/kg/Woche) in Kombination mit anorganischem Phosphat und Natriumfluorid bei Kindern mit

Osteoporose; er beobachtete eine Steigerung der densitometrisch bestimmten Knochendichte. Allerdings erfolgte hier die Anabolikumbehandlung über einen Zeitraum von 18 Monaten, außerdem war die erreichte Steigerung der Knochendichte zum größten Teil auf das verwendete Natriumfluorid zurückzuführen.

Stein (1970) beschrieb nach Untersuchung eines Patientengutes von 172 Osteoporosefällen eine Hemmung der Altersosteoporose durch Androgene (Dosierung: 10 mg Testosteron/Patient/Woche). Er stützte sich dabei auf Ergebnisse von Röntgenkontrollen über einen Zeitraum von 5 Jahren. Die in dieser Arbeit angestellten Untersuchungen über eine Anabolikumwirkung erstreckten sich über einen Zeitraum von 18 Wochen. Verglichen mit den wesentlich längeren Versuchsdauern von Keele 1971 und Stein 1970, ist die Zeit von 18 Wochen relativ kurz, so daß es möglich erscheint, daß die Anabolikumwirkung in dieser Zeitspanne noch nicht meßbar war.

Auf der anderen Seite ist feststellbar, daß bei diesem Versuch das Anabolikum durchaus in anabolem Sinn Wirkung zeigt: bei normalen Versuchstieren verursachte es im Versuchsverlauf eine deutliche Gewichtszunahme. Die bei den Osteoporosetieren trotz Anabolikumbehandlung ausgebliebene Gewichtszunahme läßt sich wahrscheinlich durch den Kalziummangel der Diät erklären: der niedrige Kalziumgehalt des Futters bewirkte eine verminderte Wachstumsrate, die vom Anabolikum dann vielleicht auch nicht mehr vergrößert werden konnte.

Da im Verlauf des Versuchszeitraumes dieser Arbeit keine beeinflussende Wirkung des Anabolikums auf die ⁴⁷Ca-Resorption bzw. -Verteilung im Rattenkörper festzustellen war, läßt sich die Frage erheben, ob Anabolika überhaupt in den Kalziumstoffwechsel eingreifen können. Selbst wenn man einen solchen Zusammenhang annimmt, ist zu berücksichtigen, daß die Kalziumresorption der osteoporotischen Tiere infolge der Kalziummangeldiät bereits maximal hoch ist und auch von einem eventuell wirksamen Anabolikum wohl nicht mehr gesteigert werden kann.

Zwar wird von manchen Autoren (z.B. Stein, 1970) die Hemmung einer Altersosteoporose durch Anabolika beschrieben, also eine positive Wirkung eines Anabolikums auf den Knochenstoffwechsel, doch ist zu fragen, ob ein Vergleich Mensch - Ratte, als Versuchstiere dieser Arbeit, zulässig ist und verallgemeinernde Schlüsse auf die Wirksamkeit von anabolen Substanzen bei menschlicher Osteoporose aus Experimenten an Ratten gezogen werden dürfen. Das Ergebnis der vorliegenden Arbeit läßt den Schluß zu, daß eine Anabolikum-Behandlung keinen Einfluß auf die Kalziumverteilung im osteoporotischen bzw. normalen Rattenknochen hat.

5. Z u s a m m e n f a s s u n g

An einem Osteoporosemodell, der Kalziummangelosteoporose der Ratte, sollte geprüft werden, ob eine Vorbehandlung mit dem Anabolikum Metenolonönanthath die Retention und Verteilung von oral zugeführtem ^{47}Ca beeinflusst.

Die Ergebnisse können folgendermaßen zusammengefaßt werden:

1. Durch kalziumarme Ernährung (bei normalem Vitamin D-Angebot) kann bei der Ratte eine Osteoporose-ähnliche Knochenkrankung erzeugt werden, die durch eine erhöhte Strahlentransparenz des Skelettsystems, Wachstumsverzögerung und Hypocalciämie charakterisiert ist.
2. Metenolonönanthath wirkt bei normal ernährten Tieren anabol im Sinne einer gesteigerten Gewichtszunahme. Bei kalziumarm ernährten Ratten ist kein anaboler Effekt von Metenolonönanthath nachweisbar.
3. Oral zugeführtes ^{47}Ca wird von normal ernährten Ratten rasch resorbiert. 36 Stunden nach Applikation ist fast das gesamte noch im Körper verbliebene ^{47}Ca in den Knochen eingelagert. 28 Tage p.a. sind nur noch 20 % der applizierten Menge im Körper vorhanden und überwiegend im Skelett gespeichert.
Metenolonönanthath hat bei normal ernährten Ratten keinen nachweisbaren Effekt auf die Kalziumkinetik.
4. Die Resorption von ^{47}Ca erfolgt bei den kalziumarm ernährten Tieren ebenfalls sehr schnell. Schon 8 Stunden nach Applikation ist fast das gesamte noch im Körper verbliebene ^{47}Ca im Skelett eingelagert. 28 Tage p.a. sind noch etwa 80 % der applizierten Menge im Körper, wieder vorwiegend im Skelett, vorhanden.
Metenolonönanthath hat auch bei kalziumarm ernährten Ratten keinen nachweisbaren Effekt auf die Retention und Verteilung von oral zugeführtem ^{47}Ca .

6. L i t e r a t u r

Asch, I.:

Traitement de l'osteoporose commune. Sem.Hop. Paris 47,
1778-1780 (1971).

Bauer, G.C.H., Carlson, A., Lindquist, B.:

Metabolism and homeostatic function of bone. Academic
Press 1 B, 609-667 (1961).

Cabanela, L.E., Jowsey, J.:

The effects of phosphonates on experimental osteoporosis.
Calc. Tiss. Res. 8, 114-120 (1971).

Caniggia, A., Gennari, C.:

Sites and modes of an estrogen-gestagen combination on
calcium and phosphate metabolism in postmenopausal osteo-
porosis. Clin. Orthop. Relat. Res. 85, 184-192 (1972).

Chlud, K.:

Therapie der Osteoporosen. Therapiewoche 34, 3519-3529 (1974).

Courvoisier, B., Baud, C., Haas, G., Reutter, F., Schenk, R.:

Les osteoporoses. Helv. Med. Acta, Suppl.50, 65-78 (1970).

Crawford, J.D., Gribetz, D., Diner, W.C., Hurst, P., Castleman,
B.: Histologische Veränderungen des Knochens nach Kalzium-
mangeldiät. Endocrinology 61, 59 (1957).

Davis, M.E., Lanzl, L.H., Cox, A.B.:

Detection, prevention and retardation of menopausal osteo-
porosis. Obstet. Gynecol. 36, 187-198 (1970).

Eppright, E.S., Smith, A.:

The influence of specific mineral deficiencies on the growth
of body and organs of the rat. Journal Nutr. 14, 21-33 (1937).

Farris, E.D., Griffith, J.A.:

The rat in laboratory investigation. Philadelphia, 2nd Ed.,
61 (1949).

Ferguson, H.W., Hartles, R.L.:

The combined effects of calcium deficiency and ovariectomy
on the bones of young adult cats. Calc. Tiss. Res. 4 (Suppl.),
140-141 (1970).

Franke, J., Rempel, H., Heinrichs, H.J.:

Die Natriumfluoridbehandlung der Osteoporose. Therapie-
woche 43, 3987-3994 (1973).

Freehafer, A.A.:

Effects of hydrocortisone and gonadal hormones on growing
rabbit bone. J. Surg. Res. 9, 35-41 (1969).

Greaves, I.P., Scott, G., Scott, P.:

Calcium deficiency in cats on a high protein diet, raw heart.
J. Physiol. 146, 36-37 (1959).

Harrison, M., Fraser, R.:

Bone structure and metabolism in calcium-deficient rats.
J. Endocrin. 21, 197-205 (1960).

Harrison, M., Fraser, R.:

The parathyroid glands and calcium deficiency in the rat.
J. Endocrin. 21, 207-211 (1960).

Harrison, M., Fraser, R.:

Bone metabolism in rats, studied with stable strontium.
J. Endocrin. 21, 191-195 (1960).

Harrison, M., Fraser, R., Mullan, B.:

Calcium metabolism in osteoporosis. Lancet 13 May 1961,
1015-1019.

Henning, H.V., Hesch, R.D.:

Pathogenetische und therapeutische Probleme der renalen
Osteopathie. Wiss. Inf. Fresenius 3 Suppl. (1971).

Hollo, I., Szűcs, J., Steczek, K.:

Effect of norandrosthenolone-decanoate on calcium tolerance
curves of patients with primary osteoporosis. Endocrinology
58, 326-330 (1971).

Hoppe-Seyler, Thierfelder:

Handbuch der physiologisch- und pathologisch-chemischen
Analyse. 5. Band, 539 (1953) Berlin.

Hossain, M., D.A. Smith, Nordin, B.:

Parathyroid activity and postmenopausal osteoporosis.
Lancet 1, 809-811 (1970).

Jesserer, H.:

Klinische Formen der Osteoporose und ihre prognostisch-therapeutische Bewertung. Therapiewoche 34, 3473-3485 (1974).

Jowsey, J., Hoyer, R., Pak, C., Bartter, F.:

The treatment of osteoporosis with calcium infusions. Amer. J. Med. 47, 17-22 (1969).

Jowsey, J., Riggs, B., Kelly, P., Hoffmann, D.:

Effect of combined therapy with sodium fluoride, vitamin D and calcium in osteoporosis. Amer. J. Med. 53, 43-49 (1972).

Keele, K.D., Vose, G.:

Bone density in nonambulatory children. Amer. J. Dis. Child 121, 204-206 (1971).

Light, R.F., Frey, C.:

Bone fractures due to low calcium diets. Proc. Soc. exp. Biol. N.Y. 48, 256-258 (1941).

De Luca, H.F.:

The kidney as an endocrine organ involved in the function of vitamin D. Amer. J. Med. 58, 39-47 (1975).

Nicolaysen, R., Eeg-Larsen, N., Malm, O.:

Physiology of calcium metabolism. Physiol. Rev. 33, 424-442 (1953).

Norman, A.W., Myrtle, J.F., Midgett, R.J., Nowicki, H.G.:

1,25-dihydroxycholecalciferol: Identification of the proposed active form of vitamin D₃ in the intestine. Science 173, 51-54 (1971).

Offermann, G., Schaefer, K.:

Neue Ergebnisse der Vitamin-D-Forschung. Medizinische Monatsschrift 9/10, 374-382, 447-453 (1974).

Omdahl, J.L., De Luca, H.F.:

Regulation of vitamin D metabolism and function. Physiol. Rev. 53, 327-372 (1973).

Pak, C.Y.C., Zisman, E., Evens, R., Jowsey, J., Delea, C.,

Barter, F.: The treatment of osteoporosis with calcium infusion. Amer. J. Med. 47, 7-16 (1969).

Riggs, B.L. et al.:

Short- and longterm effects of estrogen and synthetic anabolic hormone in postmenopausal osteoporosis. J. Clin. Invest. 51, 1659-1663 (1972).

Riggs, B.L. et al.:

Effects of sex hormones on bone in primary osteoporosis. J. Clin. Invest. 48, 1065-1072 (1969).

Rogers, J.:

Estrogens in the menopause and postmenopause. New Engl. J. Med. 280, 364-367 (1969).

Rottenstein, K.V.:

The effect of body stores on the efficiency of calcium utilisation. Biochem. J. 32, 1285-1293 (1938).

Schneider, C., Montz, R.:

Untersuchungen des Kalziumstoffwechsels bei Kranken mit Osteoporose (Radiokalziumkinetik). Röntgen Bl. 24/9, 446-450 (1971).

Scott, P.:

Calcium and iodine deficiency in meat-fed cats with reference to osteogenesis imperfecta. Proc. of the 2nd British small animals congress, 84-90 (1959).

Stein, J., Beller, M.:

Therapeutic progress in osteoporosis. Geriatrics 25, 159-163 (1970).

Uehlinger, E.:

Allgemeine Pathologie der Osteoporose und ihrer reparativen Möglichkeiten. Therapiewoche 43, 3949-3953 (1973).

Verniory, J.P., Junet, R.:

L'osteoporose, syndrome carentiel? Helv. Med. Acta, Suppl.49, 189-190 (1969).

Young, L.M., Nordin, B.:

The effect of the natural and artificial menopause on bone density and fracture. Proc. Roy. Soc. Med. 62, 242 (1969).

Lebenslauf

Am 3.4.1948 wurde ich, Manfred Patz, als Sohn des Facharztes für innere Krankheiten Albert Patz und seiner Ehefrau Hedwig Patz, geb. Gohlke, in Berlin geboren.

Nach dem Besuch der Grund- und der Oberschule bestand ich am 28.2.1967 das Abitur.

Im Sommersemester 1967 begann ich das Studium der Humanmedizin an der Freien Universität Berlin. Am 7.10.69 bestand ich die Ärztliche Vorprüfung und am 17.5.73 das Staatsexamen in Berlin.

Nach eineinhalbjähriger Medizinalassistentenzeit in Berlin erhielt ich am 30.1.75 die Approbation als Arzt. Anschließend arbeitete ich als Assistenzarzt mehrere Monate in einer Anästhesie- und einer psychiatrischen Abteilung in Berlin.

